

ISSN 1009-3079 (print)
ISSN 2219-2859 (online)

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2019 年 10 月 8 日 第 27 卷 第 19 期 (Volume 27 Number 19)



19/2019

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议、开放获取和在线出版的学术刊物。本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录。



述评

- 1171 由“二次打击”到“多重打击”: 发病机制的演变带给非酒精性脂肪性肝病的治疗启示

刘勤, 牛春燕

- 1179 肠道屏障功能障碍与酒精性肝病研究进展

池肇春

基础研究

- 1193 *TMPRSS4*在胃癌中的表达及其与患者预后相关性: 基于Oncomie和Kaplan-Meier Plotter数据库分析

徐朝波, 陈正伟, 梅祎军

- 1201 经肝动脉化疗栓塞联合微波消融治疗BCLC早期肝癌的效果及无进展生存期的影响预后因素分析

罗煜, 付海艳, 黄红丽, 李红娟, 张洁, 周宇君, 徐斌, 王洁

文献综述

- 1209 小肠细菌过度生长与慢性胰腺炎关系的研究进展

冯新, 李晓晴, 姜政

临床实践

- 1215 数字减影血管造影与超声造影评估肝移植术后早期肝动脉栓塞的临床应用价值初探

尚红超, 李晓, 王向明

- 1220 穴位揶针埋针预防和缓解电子结肠镜检查患者胃肠道反应的临床应用分析

何碧霞

研究快报

- 1225 原发性肝细胞癌MRI延迟强化特点与病理组织不同纤维成分分布的关系

朱艳丽, 王振强, 王向明

- 1230 家庭环境和社会特征对乙型肝炎病毒携带孕妇选择母乳喂养的影响作用

徐碧荣, 杨萍, 黄晓安, 李丹

- 1234 某三级医院腹腔镜胆囊切除术患者应用手术室护理路径在手术室护理中效果分析

马雪花, 陈敏, 倪雪琴

消 息

- 1208 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
1214 《世界华人消化杂志》修回稿须知
1219 《世界华人消化杂志》栏目设置
1224 《世界华人消化杂志》参考文献要求

封面故事

华东, 主任医师, 教授, 江南大学附属医院院长, 党委副书记. 自1989年大学毕业后, 一直在临床一线开展恶性肿瘤诊疗和临床研究教学, 主要从事消化道肿瘤发病机制和个体化诊疗工作, 开展胃肠道肿瘤微环境共刺激分子与肿瘤免疫和肿瘤耐药的相关研究, 主持国家自然科学基金项目1项, 省部级项目7项, 纵向经费超过400万元, 共发表PNAS、JBC等SCI收录论文30余篇, 并获得江苏省科技进步奖、江苏省新技术引进奖、无锡市科技进步奖共十余项.

本期责任人

编务 李香; 送审编辑 王禹乔; 组版编辑 刘继红; 英文编辑 王天奇; 形式规范审核编辑部主任 马亚娟; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(半月刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2019-10-08

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

主编

程英升, 教授, 200233, 上海市, 上海交通大学附属第六人民医院放射科

党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科

刘连新, 教授, 150001, 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学第一临床医学院普外科

刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科

吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科

马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科
王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科

姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

<https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

编辑部

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjgd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室

电话: 010-85381892

传真: 010-85381893

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(<https://www.baishideng.com>), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流.

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

定价

每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2019 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Contents

Volume 27 Number 19 Oct 8, 2019

EDITORIAL

- 1171 From "two hit theory" to "multiple hit theory": Implications of evolution of pathogenesis concepts for treatment of non-alcoholic fatty liver disease

Liu Q, Niu CY

- 1179 Intestinal barrier dysfunction and alcoholic liver disease

Chi ZC

BASIC RESEARCH

- 1193 Association of *TMPRSS4* expression with prognosis in gastric cancer based on data from Oncomine and Kaplan-Meier plotter databases

Xu CB, Chen ZW, Mei YJ

- 1201 Transcatheter arterial chemoembolization combined with microwave ablation for treatment of early liver cancer: Efficacy and prognostic factors for progression-free survival

Luo Y, Fu HY, Huang HL, Li HJ, Zhang J, Zhou YJ, Xu B, Wang J

REVIEW

- 1209 Small intestinal bacterial overgrowth and chronic pancreatitis

Feng X, Li XQ, Jiang Z

CLINICAL PRACTICE

- 1215 Clinical value of digital subtraction angiography and contrast-enhanced ultrasound in evaluating early hepatic artery thrombosis after liver transplantation

Shang HC, Li X, Wang XM

- 1220 Prevention and relief of gastrointestinal reactions in patients undergoing electronic colonoscopy by acupoint press-needle embedding

He BX

RAPID COMMUNICATION

- 1225 Relationship between MRI delayed enhancement of primary hepatocellular carcinoma and distribution of different fibrous components in pathological tissues

Zhu YL, Wang ZQ, Wang XM

- 1230 Influence of family environment and social characteristics on choice of breast feeding in hepatitis B virus-carrying women after childbirth

Xu BR, Yang P, Huang XA, Li D

- 1234 Effect of implementation of operating room nursing path in patients receiving laparoscopic cholecystectomy in a tertiary hospital

Ma XH, Chen M, Ni XQ

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 27 Number 19 Oct 8, 2019

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Hua Dong, Chief Physician, Professor, Affiliated Hospital of Jiangnan University, No. 200, Huihe Road, Wuxi 214062, Jiangsu Province, China

Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, Scopus, CNKI, CSTJ and Superstar Journals Database.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Yu-Qiao Wang* Electronic Editor: *Ji-Hong Liu* English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Proof Editor: *Ya-Juan Ma* Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date October 8, 2019

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

EDITOR-IN-CHIEF

Ying-Sheng Cheng, Professor, Department of Radiology, Sixth People's Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China

Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Xue-Liang Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China

Lian-Xin Liu, Professor, Department of General Surgery, the First Clinical Medical College of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China

Zhan-Ju Liu, Professor, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

Bin Lv, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

Jun-Ping Wang, Professor, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

EDITORIAL BOARD MEMBERS

All editorial board members resources online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

EDITORIAL OFFICE

Ya-Juan Ma, Director

World Chinese Journal of Digestology

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China

Telephone: +86-10-85381892

Fax: +86-10-85381893

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 136 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2019 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.

由“二次打击”到“多重打击”: 发病机制的演变带给非酒精性脂肪性肝病的治疗启示

刘勤, 牛春燕

刘勤, 牛春燕, 厦门大学附属翔安医院消化内科 福建省厦门市 361101

牛春燕, 西安医学院第一附属医院消化内科 陕西省西安市 710077

牛春燕, 教授, 主任医师, 主要研究方向为肝病, 功能性胃肠病及酸相关疾病.

基金项目: 陕西省科技厅重点研发计划, No. 2017SF-274.

作者贡献分布: 本文由刘勤完成; 牛春燕负责论文设计及审校.

通讯作者: 牛春燕, 教授, 主任医师, 361101, 福建省厦门市翔安东路2000号, 厦门大学附属翔安医院消化内科. nchy69@163.com

收稿日期: 2019-03-28

修回日期: 2019-05-13

接受日期: 2019-06-24

在线出版日期: 2019-10-08

From “two hit theory” to “multiple hit theory”: Implications of evolution of pathogenesis concepts for treatment of non-alcoholic fatty liver disease

Qin Liu, Chun-Yan Niu

Qin Liu, Chun-Yan Niu, Department of Gastroenterology, Xiang'an Hospital of Xiamen University, Xiamen 361101, Fujian Province, China

Chun-Yan Niu, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Xi'an Medical University, Xi'an 710077, Shaanxi Province, China

Supported by: Key Research and Development Program of Shaanxi Province Science and Technology Department, No. 2017SF-274.

Corresponding author: Chun-Yan Niu, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Xiang'an Hospital of Xiamen University, 2000 Xiang'an East Road, Xiamen 361101, Fujian

Province, China. nchy69@163.com

Received: 2019-03-28

Revised: 2019-05-13

Accepted: 2019-06-24

Published online: 2019-10-08

Abstract

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is becoming a burgeoning and burdensome public health problem worldwide, along with diabetes and metabolic syndrome. In the NAFLD spectrum, non-alcoholic steatohepatitis can progress to hepatic fibrosis, especially progressive fibrosis, which can lead to cirrhosis or even hepatocellular carcinoma. However, the pathogenesis of NAFLD is extremely complex and has not yet been fully elucidated, thus there is a lack of effective treatment. In recent years, the classic “two-hit” hypothesis has been gradually surpassed and supplemented by a great deal of findings, and the “multiple hit” hypothesis has been proposed and is being accepted. The study on the interaction among cellular and molecular mechanisms, environmental and genetic factors has revealed a number of critical targets in the pathogenesis of NAFLD, providing broad directions for the development of diagnostic markers and targeted therapeutic drugs. Here we elaborate the latest advances in understanding the pathogenesis of NAFLD from multiple perspectives, in order to analyze and evaluate the prospect of developing diagnostic biomarkers and therapeutic targets based on those pathogeneses.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Non-alcoholic fatty liver disease; Pathogenesis; “Two-hit” hypothesis; Multiple hit; Targeted therapy

Liu Q, Niu CY. From “two hit theory” to “multiple hit theory”: Implications of evolution of pathogenesis concepts for treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(19): 1171-1178
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i19/1171.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i19.1171>

摘要

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)的全球患病率持续上升, 与其密切相关的糖尿病、代谢综合征, 以及由此产生的医疗负担也在同步增加. NAFLD的发病机制非常复杂, 至今仍未彻底阐明, 因而缺乏有效的治疗方案. 近年来的研究结果逐渐超越和补充了经典的“二次打击”学说, 出现了“多重打击”学说并逐渐被接受. 其中对细胞、分子机制, 环境与遗传因素相互作用的研究, 揭示出NAFLD发病机制中众多的关键靶点, 为NAFLD的诊断标志物和靶向治疗药物研发提供了多维方向. 本文将从多个角度对NAFLD发病机制的最新进展作一阐述, 分析和评估基于此开发其诊断标志物及治疗靶点的前景.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 非酒精性脂肪性肝病; 发病机制; 多重打击; 靶向治疗

核心提要: 非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是一种与糖尿病、代谢综合征等密切相关的疾病, 由于发病机制的复杂性, 迄今尚缺乏公认的诊断标准和治疗方案. “多重打击”较为全面概括了NAFLD的发病机制, 而且针对其中关键的分子与信号通路已有大量研究, 对于开发NAFLD理想的诊断标志物以及靶向治疗药物提供了证据和应用前景.

刘勤, 牛春燕. 由“二次打击”到“多重打击”: 发病机制的演变带给非酒精性脂肪性肝病的治疗启示. *世界华人消化杂志* 2019; 27(19): 1171-1178
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i19/1171.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i19.1171>

0 引言

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)的全球患病率持续上升^[1], 在我国已取代乙型肝炎成为第一大慢性肝病. NAFLD的疾病谱包括单纯性脂肪肝、脂肪性肝炎及其相关的肝纤维化、肝硬化, 少数患者还有可能进展至肝细胞癌. 关于NAFLD的发病机制最经典的是“二次打击”学说^[2]. 然而, 随着新的研究结果不断涌现, 传统的“二次打击”学说已不足以解释NAFLD复杂的发病机制, “多重平行打击”

这一新观念应运而生, 涉及胰岛素受体(insulin receptor, IR)、脂毒性、炎症反应、遗传多态性和表观遗传学、脂肪因子和肝脏因子、胆汁酸(bile acid, BA)、肠道菌群(gut microbiota, GM)等.

1 胰岛素抵抗: NAFLD发病机制的中心环节

IR是贯穿NAFLD发生发展的中心环节, 其对于脂毒性的产生、氧化应激和炎症级联反应的激活至关重要.

1.1 肝脏选择性胰岛素抵抗 肝脏IR的一个特性, 即肝脏的糖代谢对胰岛素无反应, 但肝脏脂肪生成持续不减, 被称为“选择性肝脏胰岛素抵抗”^[3], 可以用来解释NAFLD、肥胖及T2DM患者发生高血糖、高脂血症的原因. “选择性IR”可发生于肝脏IR底物(insulin receptor substrate, IRS)2敲除的小鼠中, 而缺乏IRS1或同时缺乏IRS1和IRS2的小鼠则产生“系统性IR”, 这表明“选择性IR”是由IRS1和IRS2在肝脏不同区域的差异表达引起^[4]. Akt1/2信号通路介导了这一差异性IRS激活的过程^[5], 提示Akt远端发生分叉, 通过不同且独立的途径控制脂肪生成和肝葡萄糖生成(hepatic glucose production, HGP)^[6]. 在原发性和继发性NAFLD动物模型中, 两者的代谢差异主要来自肝脏脂肪从头合成(de novo lipogenesis, DNL)的增加(原发性NAFLD)与脂肪组织的脂解(继发性NAFLD)^[7], 原发性NAFLD小鼠肝脏和脂肪组织中生脂基因表达增加, 并表现为选择性肝脏IR, 机制与C18:1-甘油二酯含量增加和蛋白激酶Cε(PKCε)的易位有关. 继发性NAFLD小鼠肝脏胆固醇反应元件结合蛋白介导的脂肪生成减少, 并表现为门静脉、小叶炎症以及全身IR. 研究结果表明, 肝脏IR源于脂毒性, 且能够暂时适应周围脂解的增加, 只有当脂肪组织脂质储存能力受损时, 系统性IR才会随着肝脂肪生成的增加而发展.

1.2 IR与NAFLD IR与NAFLD的因果关系一直存在争议. 最近有研究^[8]提出, NAFLD有两种表现型-遗传型与代谢型, 前者患肝细胞癌的风险更大, 后者则更多伴有IR并有更大的T2DM患病风险. 遗传型NAFLD不一定与IR或脂毒性有关, 但过量的热量摄入和总脂肪的增加协同作用加大了肝病进展的风险. 代谢型NAFLD则与IR和降低的代谢活性有关, 许多证据表明IR可能先于代谢型NAFLD发生, 患者代谢活性的降低可能是防止游离脂肪酸(free fatty acid, FFA)过多输送至肝脏的一种保护机制. 这一观点与原发性和继发性NAFLD概念有相似之处: 原发性NAFLD可能与存在肝内脂肪堆积倾向的遗传变异携带者的发病机制相似, 而继发性NAFLD可能更像人们的代谢形式, 其中脂肪分解增加会导致脂肪过多流入肝脏, 并损害HGP^[9], 当然这有待于进一步证实.

1.3 GLP-1与NAFLD 胰高糖素样肽-1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)是L细胞分泌的一种肠促胰岛素。GLP-1受体(GLP-1 receptor, GLP-1R)通过与其配体IRS2结合, 或与G蛋白结合, 激活 cAMP/蛋白激酶A(protein kinase A, PKA)、磷酸肌醇3激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)/Akt等信号转导通路, 调节胰腺胰岛素分泌和胰岛素敏感性。GLP-1R激动剂已广泛应用于治疗T2DM, 研究发现其不仅可改善IR, 控制体重和血糖, 还可减轻肝脏脂肪变性、炎症和纤维化程度^[10], 提示GLP-1R激动剂可能成为治疗NAFLD最有价值和前景的一类靶向性药物。二肽基肽酶-4(Dipeptidyl peptidase-4, DDP-4)可迅速降解内源性GLP-1, 选择性DDP-4抑制剂西他列汀对肝脏脂肪含量、肝酶或肝硬化程度有影响^[11], 但对NAFLD的治疗效果目前尚不明确, 还需要更多的临床研究验证。

2 “脂毒性”学说: NAFLD脂肪累积的经典途径

2.1 FFA与脂毒性 “脂毒性”(lipotoxicity)在1994年由Lee等^[12]提出, 用来描述过量FFA对胰岛β细胞的毒性作用, 而后这一概念也被广泛用于描述由FFA及其代谢产物引起的细胞损伤和死亡。研究表明, 肝细胞中储存的甘油三酯(triglyceride, TG)总量并不是引发脂毒性的决定因素, 而是某些特定的脂类对肝细胞起着破坏作用, 特别是最近提出的一些FFA, 如棕榈酸、胆固醇、溶血磷脂酰胆碱(lysophosphatidylcholine, LPC)和神经酰胺等。这些脂毒性介质通过多种机制影响细胞行为, 包括信号级联反应、死亡受体的激活、氧化应激、内质网应激以及线粒体功能的改变^[13]。最新研究^[14]发现, LPC可激活肝细胞中的死亡受体DR5, 诱导细胞外囊泡(extracellular vesicles, EVs)的释放, 从而激活巨噬细胞中的炎症表型。EVs含有多种生物活性分子(包括蛋白质、脂质和核酸), 在细胞间交流中起关键作用。在脂毒性细胞模型和非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)小鼠模型中, EVs的释放均增加^[15]。p相关卷曲螺旋蛋白激酶1(rho-associated, coiled-coil-containing protein kinase 1, ROCK1)抑制剂法舒地尔可降低NASH小鼠血清EVs水平, 而血清EVs水平的降低与减轻肝损伤、炎症和纤维化存在关联^[14]。因此, EVs可能成为肝脏疾病治疗干预的潜在靶点。由于EVs组分的改变可能反映出潜在的疾病状况, 采用液体活检方式检测循环中的EVs可用于肝脏疾病的诊断和预后评价^[15]。

2.2 DNL与脂毒性 DNL和膳食脂肪是肝脏脂肪积累的两种重要来源。DNL在NAFLD中显著增加, 主要是由于与之共存的高胰岛素血症和过量摄入的单糖(如果糖)分别激活SREBP-1c和碳水化合物反应元件结

合蛋白(carbohydrate response element binding protein, ChREBP)^[16], 在转录水平上调肝脏脂肪酸(fatty acids, FAs)的合成。从FAs合成TG是避免脂毒性的一个关键机制, TG属于中性脂肪, 它的合成是对细胞内脂肪毒性FAs积累的适应性反应。参与这一保护途径的关键酶有硬脂酰辅酶A去饱和酶1(Stearoyl-CoA desaturase 1, SCD1), 二甘油酯酰基转移酶1(diglyceride acyltransferase 1, DGAT1)和DGAT2, 乙酰辅酶A羧化酶(acetyl-CoA carboxylase, ACC)和脂肪酸合成酶(fatty acid synthase, FAS)。这些酶的活性紊乱可能导致小叶炎症和纤维化的增加, 在蛋氨酸-胆碱缺乏饮食的DGAT2敲除和SCD1敲除的小鼠中, TG的累积较少但表现出更显著的肝细胞凋亡和肝损伤^[17]。因此, 靶向抑制上述关键酶也是NAFLD治疗中颇具前景的方向之一。ACC抑制剂通过同时抑制FAs合成和刺激FAs氧化, 可改善肝脂肪变性和IR, 但长期治疗会促进高TG血症的发生^[18]。靶向其他关键酶, 如SCD1或DGAT的药物也在研制与评估中。当前针对此机制进行开发的药物主要有ACC抑制剂PF-05221304和SCD-1抑制剂Aramchol。

3 炎症反应: NAFLD疾病进展的关键机制

慢性、持续性、低度非感染性炎症反应是NAFLD进展过程中的一个重要病理特征。FFAs水平升高及其脂毒性、IR、外周脂肪组织功能障碍和肠源性内毒素血症等均可激活并维持肝脏促炎细胞因子(如IL-6, TNF-α等)的产生和释放, 导致组织损伤, 为晚期纤维化和肝硬化奠定基础。此外, 炎症可引起肝细胞的应激反应, 诱导脂质积聚, 在NASH中, 炎症可以先于脂肪变性的发生^[19]。

3.1 PPAR与NAFLD JNK-AP-1和IKK-NF-κB是促进NAFLD慢性炎症状态发生的两条重要信号通路^[20], 过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferator activated receptor, PPAR)是一种广泛表达的核受体超家族, 在调节炎症通路(特别是抑制NF-κB通路)中起重要作用, 同时也在调节脂质和葡萄糖稳态等多方面发挥作用。在人类中已经发现了PPARα, PPARγ, 和PPARδ三种亚型: PPARα可增加FAs的氧化, PPARγ可减少肝细胞的脂肪生成并改善脂肪组织IR, PPARδ的活化可介导肝脏中的SREBP-1c, 导致FAs氧化增加和脂肪生成减少, 从而改善炎症^[21]。因此, PPAR激动剂是治疗NAFLD的有效靶标。目前, PPARα/δ双重激动剂elafibranor(GFT505)正在进行三期临床试验, 其在二期试验中已表现出了较好的耐受性, 能诱导NASH的缓解且不会造成肝纤维化的恶化^[22]。

3.2 炎性小体与NAFLD 炎性小体(inflammasome)是一种存在于胞质的多蛋白复合物, 作为固有免疫系统活动

的一部分, 在不同刺激下参与免疫激活、防御病原体感染、代谢综合征、细胞应激和肝内癌症转移^[23]。尽管炎性小体对肝脏抵抗病原体和危险信号至关重要, 但过度激活则可促进各种肝病发生。炎性小体相当于外源性病原相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs)或宿主来源的损伤相关分子模式(damage-associated molecular patterns, DAMPs)的感受器, 能够感知来自受损细胞和病原体的危险信号并将其组装, 介导半胱天冬酶-1(caspase-1)的活化, 进而促进细胞因子IL-1 β 和IL-18的成熟和释放^[24]。在NAFLD中, 炎性小体成分(包括NLRPs、caspase-1、IL-1和IL-18等)的水平升高, 而这些成分的沉默状态能减轻肝损伤^[25]。NLRP3炎性小体的选择性抑制剂MCC950可以改善肥胖糖尿病小鼠的NAFLD病理状态和纤维化, 机制可能与阻断了胆固醇晶体介导的NLRP3在骨髓细胞中的活化有关^[26]。泛caspase抑制剂恩利卡生^[27]可通过抑制肝细胞凋亡改善NASH小鼠模型的肝损伤和纤维化。由此可见, 以NLRP3、caspase蛋白酶等炎性小体成分为靶点将是NASH药物治疗的一个合理方向。

4 遗传多态性和表观遗传学: NAFLD遗传背景的逐渐揭开

NAFLD的发生是由环境和遗传因素共同作用的, 全基因组关联研究(genome-wide association studies, GWASs)和高通量技术为NAFLD的遗传因素研究提供了证据。目前认为遗传多态性(genetic polymorphism)和表观遗传学(epigenetics)背景也是影响NAFLD发生和进展的关键因素, 约半数的肝脏脂肪含量变异可以由遗传因素解释^[28]。在过去10年中, GWASs揭示了与NAFLD病理相关的几种单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNP), 其中与NAFLD疾病进展和严重程度相关性较强的多态性基因主要有PNPLA3和TM6SF2。

4.1 PNPLA3 大量研究表明, PNPLA3 rs738409 SNP与NAFLD、NASH以及脂肪肝变性、肝纤维化的发生密切相关^[29]。HSC的激活需要PNPLA3的参与, 其基因变异体I148M可以增强HSCs的促纤维化特征^[30]。同时, I148M变异体破坏了PNPLA3的泛素化和蛋白酶体降解, 导致PNPLA3-I148M的累积, TG动员受损, 造成TG的堆积^[31]。此外, PNPLA3有调节极低密度脂蛋白(very low density lipoprotein, VLDL)分泌的作用, 而I48M变异体会降低VLDL的释放量, 从而促进脂肪变性的发展^[32]。

4.2 TM6SF2 TM6SF2基因编码的E167K是一种促进VLDL分泌的蛋白质, 外显子组关联研究发现, 该基因中的rs58542926遗传变异与功能丧失, 肝脏脂肪变性, 转氨酶升高和晚期肝纤维化有关^[33]。有趣的是, 携带这种

变异体却可以预防心血管疾病^[34]。

4.3 遗传生物标志物 遗传生物标志物是一种新型的非侵入性NAFLD诊断方法, 目前应用较少, 可作为筛选NAFLD遗传易感性个体的有效策略。NAFLD的遗传生物标志物包括DNA序列变异(如SNPs)和微小RNA(miRNA)。目前NAFLD中研究最深入的SNPs是rs738409和rs58542926, 它们分别位于PNPLA3和TM6SF2中(如前述), 这两种生物标志物都对NAFLD的表型和组织学结果有影响^[21]。miRNA也是NAFLD的一个生物标志, NAFLD具有独特的循环miRNA谱, 循环miRNA可以揭示NAFLD的动态变化, 反映肝脏中发生的组织学和分子事件, 其中最理想的探针是miR-122^[35]。然而数据显示, 使用遗传标志物并不能提高NAFL和NASH的诊断准确性^[36], 这说明在遗传标志物正式应用于临床检测之前, 还需要取得实质性进展, 才能向个体化医疗更进一步。

5 脂肪因子和肝脏因子: NAFLD血清谱中的重要因子

5.1 脂肪因子与NAFLD 脂肪因子(adipokine)是由脂肪组织分泌的细胞因子。瘦素(leptin)和脂联素(adiponectin)是NAFLD的发生发展中两种关键的脂肪因子, 二者作用相互拮抗, 瘦素促进纤维化的发生, 脂联素则具有较强的抗纤维化特性。大量临床研究已经建立了NAFLD患者瘦素和脂联素的血清谱^[37], 其中瘦素水平升高, 脂联素浓度降低, 提示体内脂肪因子的失衡参与了NAFLD的发病机制。

5.1.1 瘦素: 瘦素是第一个提出的脂肪因子, 其表达受胰岛素和糖皮质激素的调控, 在调节能量平衡、免疫、炎症、代谢、神经内分泌功能中起重要作用^[38]。瘦素在NAFLD中具有潜在的双重作用: 一方面, 它对肝脏脂肪变性有保护作用, 尤其是在疾病早期阶段; 另一方面, 随着疾病进展, 它可能作为炎症和纤维蛋白原因子发挥促炎、促纤维化作用^[39]。单纯性脂肪变和NASH患者血清瘦素水平较高, 且瘦素的高水平与NAFLD严重程度的增加有关^[40]。重组瘦素对低瘦素血症NAFLD患者的脂肪变性可能有益, 然而正常瘦素或高瘦素血症的NAFLD患者服用瘦素可能对肝纤维化产生不良影响, 加重肝病预后, 因此不建议在正常瘦素或高瘦素血症的NAFLD患者中使用瘦素^[41]。

5.1.2 脂联素: 脂联素可通过增强 β -氧化和减少FFA合成防止肝细胞脂质积聚, 通过降低NF- κ B活性调节炎症反应, 并在活化的HSC中拮抗瘦素诱导的信号转导与转录激活因子的磷酸化^[37], 从而发挥抗脂肪变性、抗炎和抗纤维化作用。在内脏性肥胖以及IR状态如NASH、动脉粥样硬化和T2DM中, 血清脂联素水平均显著降低, 且低脂联素血症可能是NAFLD、NASH和肝脏肿瘤形成

的重要危险因素^[42]。

5.2 肝脏因子与NAFLD 肝脏因子(hepatokine)指仅由肝脏产生或主要由肝脏产生的具有旁分泌和内分泌活性的蛋白质, 进入循环后在脂质和葡萄糖代谢中起作用, 近年受到关注。肝脏因子的改变有可能参与NAFLD^[43]。胎球蛋白A是第一个确定的肝脏因子, 能刺激脂肪细胞和巨噬细胞产生促炎细胞因子, 并作为toll样受体4(toll-like receptor 4, TLR4)的内源性配体, 使FFAs激活TLR4信号传导进而诱导IR^[44]。胎球蛋白A在NAFLD患者中升高, 且水平随NAFLD严重程度增加而升高, 提示胎球蛋白A对NAFLD的进展具有潜在的预测作用^[45]。在此之前, 循环胎球蛋白A的高水平也被证明是一个很强的T2DM和心血管事件的独立危险因素^[45]。此外, 成纤维细胞生长因子-21、硒蛋白P、性激素结合球蛋白、血管生成素样蛋白4和白细胞趋化因子2等也被认为是重要的肝脏因子, 主要作用也多与调节胰岛素敏感性有关。

脂肪因子和肝脏因子也可作为NAFLD的血清生物标志物, 但因其与代谢综合征等其他疾病也存在较强关联, 特异性较低, 从而限制了它们的广泛应用。现阶段直接靶向这些细胞因子的药物甚少, 采取相应策略上调或下调这些细胞因子的表达, 可能为NAFLD的治疗提供新思路。

6 BA及其受体: NAFLD代谢通路的信号分子

近来研究发现了BA的一个新的作用——作为相关信号分子, 在肝脏和肝外组织中调节脂质和碳水化合物的代谢途径以及能量稳态。激活或调节BA受体和转运蛋白, 能在多个水平上影响胰岛素敏感性和NAFLD/NASH的发病机制^[46]。这些受体既在肝肠循环内的组织中表达, 也在肝和胃肠道之外的组织和细胞中表达, 因而能够介导BA的全身活动^[47]。

6.1 FXR 法尼酯X受体(Farnesoid X Receptor, FXR)是一种关键的BA核受体, 在葡萄糖和脂质代谢中发挥作用, 能被鹅脱氧胆酸(chenodeoxycholic acid, CDCA)强烈激活^[48]。FXR的激活可抑制SREBP-1c及其靶向作用的关键酶如FAS、SCD-1、ACC的表达, 防止FAs合成过度和TG产生过剩^[49]。FXR激动剂可以降低db/db和野生型小鼠的血浆胆固醇、TG和FFA水平, 还可改善肥胖小鼠和糖尿病小鼠的IR和葡萄糖稳态, 而给FXR敲除小鼠注射FXR激动剂则未出现上述变化^[50]。FXR敲除的动物模型主要表现为胰岛素敏感性降低、肝脂肪变性、高脂血症、高血糖、BA超载、炎症和纤维化^[49]。

6.2 TGR5 跨膜G蛋白偶联受体5(Transmembrane G-protein-coupled receptor 5, TGR5)是另一种BA受体, 主

要作用有调节能量消耗、葡萄糖代谢和免疫抗炎。在棕色脂肪组织和肌肉中, TGR5激活能增加能量消耗, 防止饮食诱导的肥胖^[47]。巨噬细胞中TGR5的激活能保护脂肪组织免受IR^[51]。TGR5信号传导可诱导GLP-1释放, 改善肥胖小鼠的肝脏和胰腺功能, 增强葡萄糖耐量^[52]。同时, TGR5还能通过减少巨噬细胞的活化、抑制NF- κ B通路等阻断炎症, 从而维持代谢功能^[51]。

6.3 靶向BA核受体的药物 BA作为FXR和TGR5的配体, 调节葡萄糖和脂质稳态的关键通路, 而这些通路在NAFLD的发生发展中也同样重要。因此, 以BA及其相关通路为靶点的NAFLD药物治疗正在开发。奥贝胆酸是一种由CDCA衍生的强效FXR激动剂, 在二期临床试验中显示出了较好的改善NASH组织学特征的效果, 且除皮肤瘙痒外尚未发现明显不良反应, 现已进入三期临床试验^[53]。目前正在研究的针对此机制治疗NAFLD的药物还有FXR激动剂EDP-505、LMB-763, TGR5激动剂INT-777, 以及FXR和TGR5的双重激动剂INT-767等。且有动物实验表明, 同时靶向FXR和TGR5可能比单独靶向FXR或TGR5在治疗代谢紊乱上效果更佳^[54]。

7 GM及肠肝轴: NAFLD研究领域的新兴热点

7.1 GM、肠肝轴与NAFLD 多研究表明GM的改变是NAFLD发生及进展为NASH的重要环境因素^[55]。肠道微生物及其代谢产物能够通过肠肝轴进入肝脏, 进而参与到NAFLD的发病机制中。由于肠道微生态失调(dysbiosis), 肠道屏障受损、通透性增加, 肠道免疫状态也随之改变, 细菌的内毒素脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)经门静脉入肝, 被肝实质细胞或库普弗细胞表面的Toll样受体(如TLR4, TLR9)识别并结合^[56], 随后激活炎症级联反应, 包括应激活蛋白激酶、JNK、p38、干扰素调节因子3和NF- κ B, 并通过与宿主免疫系统等多种相互作用, 导致IR、肥胖、肝脂肪变性、纤维化和NASH的进展^[17]。

肠肝轴在BA代谢中的作用也不容忽视。GM能影响BA池的成分、结构以及BA的肠肝循环, 进而影响FXR和TGR5的信号转导控制脂质和葡萄糖代谢; 同时BA可以通过激活小肠内的先天免疫基因, 直接或间接调节GM的组成^[57]。如此形成的BA和GM之间的相互作用强烈影响宿主的新陈代谢以及代谢性疾病如NAFLD的发生发展。

7.2 靶向GM的药物 尽管GM与NAFLD发病机制相关性的研究还处于起步阶段, 但近年已有学者以其为靶点展开研究。IMM-124e是从对LPS免疫的奶牛提取的富含IgG的牛初乳提取物, 可改善ob/ob小鼠肝脏脂肪含量、肝酶水平和胰岛素敏感性, 因其可减少LPS和细菌产物

表 1 正在进行的非酒精性脂肪性肝病或非酒精性脂肪性肝炎的药物临床试验^[62]

药物名称	治疗靶点	临床试验阶段	纳入病人标准	治疗结局
艾塞那肽(Exenatide)	GLP-1受体激动剂	II期	NASH伴T2DM	改善IR, 减轻体重, 改善肝脏脂肪变性
利拉鲁肽(Liraglutide)	GLP-1受体激动剂	II期	NASH伴T2DM	改善NASH, 减轻体重, 改善肝脏脂肪变性
西他列汀(Sitagliptin)	DDP-4抑制剂	II期	NASH伴T2DM	改善肝脏脂肪变性, 血清标志物无改善
PF-05221304	ACC抑制剂	II期	NAFLD患者且PDFF≥8%	MRI提示脂肪变性改善
Aramchol	SCD-1抑制剂	II期	NASH患者且MRS提示脂肪含量>5%	MRS提示脂肪变性改善
Elafibranor(GFT505)	PPARα/δ双重激动剂	III期	NASH患者伴1-3期纤维化	改善NASH且不会造成肝纤维化的恶化
恩利卡生(Emricasan)	caspase抑制剂	II期	NASH患者伴2-3期纤维化或1期纤维化伴进展危险因素	改善纤维化且不会造成NASH的恶化
恩利卡生(Emricasan)	caspase抑制剂	II期	NASH肝硬化和HVPg≥12 mmhg	改善HVPg
奥贝胆酸(Obeticholic acid)	FXR激动剂	III期	NASH患者伴2-3期纤维化或1期纤维化伴进展危险因素	改善NASH且不会造成肝纤维化的恶化, 或改善纤维化且不会造成NASH的恶化
EDP-505	FXR激动剂	II期	组织学或表型NASH	改善ALT
LMB-763	FXR激动剂	II期	组织学或表型NASH	改善ALT
IMM-124E	肠道菌群、LPS	II期	NASH	MRI提示脂肪变性改善

NAFLD: 非酒精性脂肪性肝病; NASH: 非酒精性脂肪性肝炎; ALT: 谷丙转氨酶; FXR: 法尼酯X受体; MRI: 磁共振成像; MRS: 磁共振波谱分析; PDFF: 质子密度脂肪率磁共振成像; HVPg: 肝静脉压力梯度。

从肠道到肝脏的传递, 并抑制后续库普弗细胞的激活过程^[58]。IMM-124e作为NAFLD的治疗药物现已进入二期临床试验阶段。另外, 益生菌(probiotics)可通过改善GM的组成、调节免疫功能和肠肝轴代谢等改善NAFLD的病理状态^[59], 长期益生菌治疗可以降低NASH患者的肝脏脂肪和AST水平^[60], 但益生菌在NASH中的正性作用、是否潜在风险、以及远期疗效还需在更大规模的研究中进行验证。

8 结论

“多重打击”学说现已逐渐取代“二次打击”学说解释NAFLD的发病机制, 饮食、遗传、环境等多方面因素贯穿于NAFLD发生发展的不同阶段, IR、脂毒性、炎症反应、遗传多态性和表观遗传学、脂肪因子和肝脏因子、BA、肠道菌群均可影响NAFLD的发病过程, 但各机制间的相互作用或协同作用、及其在NAFLD发生发展中的变化规律有待进一步明确。最近更有多位学者^[61]认为NAFL与NASH是两种独立的疾病亚型, 而非同一疾病谱中的一个连续过程, 因其在发病机制、临床表现、临床结局等方面存在着显著的异质性, 这一观点已基本研究证实。目前针对NAFLD的发病机制已在研发多种靶向药物, 其中一些药物已处于二期或三期临床试验, 它们的作用位点包括调节脂质和葡萄糖稳态的靶点、肝细胞氧化应激和线粒体靶点、炎症信号向肝细胞聚集的靶点、与HSC活化和纤维化相关的炎症信号和细胞内靶点等^[62], 为NAFLD的治疗带来了广阔前景(表1), 但真正应用在临床尚需大量研究验证。本文

所提及的分子机制、信号通路不仅与潜在的治疗靶点相关, 还可能成为新的诊断生物标志物的来源。相信对NAFLD多重发病机制的深入研究将不断为新药的开发和NAFLD的治疗靶点提供新的方向。

9 参考文献

1 Perumpail BJ, Khan MA, Yoo ER, Cholankeril G, Kim D, Ahmed A. Clinical epidemiology and disease burden of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 8263-8276 [PMID: 29307986 DOI: 10.3748/wjg.v23.i47.8263]

2 Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two “hits”? *Gastroenterology* 1998; 114: 842-845 [PMID: 9547102]

3 Brown MS, Goldstein JL. Selective versus total insulin resistance: a pathogenic paradox. *Cell Metab* 2008; 7: 95-96 [PMID: 18249166 DOI: 10.1016/j.cmet.2007.12.009]

4 Kubota N, Kubota T, Kajiwara E, Iwamura T, Kumagai H, Watanabe T, Inoue M, Takamoto I, Sasako T, Kumagai K, Kohjima M, Nakamuta M, Moroi M, Sugi K, Noda T, Terauchi Y, Ueki K, Kadowaki T. Differential hepatic distribution of insulin receptor substrates causes selective insulin resistance in diabetes and obesity. *Nat Commun* 2016; 7: 12977 [PMID: 27708333 DOI: 10.1038/ncomms12977]

5 Cook JR, Langlet F, Kido Y, Accili D. Pathogenesis of selective insulin resistance in isolated hepatocytes. *J Biol Chem* 2015; 290: 13972-13980 [PMID: 25873396 DOI: 10.1074/jbc.M115.638197]

6 Santoleri D, Titchenell PM. Resolving the Paradox of Hepatic Insulin Resistance. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2019; 7: 447-456 [PMID: 30739869 DOI: 10.1016/j.jcmgh.2018.10.016]

7 Jelenik T, Kaul K, Séquaris G, Flögel U, Phielix E, Kotzka J, Knebel B, Fahlbusch P, Hörbelt T, Lehr S, Reinbeck AL, Müller-Wieland D, Esposito I, Shulman GI, Szendroedi J, Roden M. Mechanisms of Insulin Resistance in Primary and Secondary Nonalcoholic Fatty Liver. *Diabetes* 2017; 66: 2241-2253 [PMID: 28490610 DOI: 10.2337/db16-1147]

8 Gastaldelli A. Insulin resistance and reduced metabolic flexibility: cause or consequence of NAFLD? *Clin Sci (Lond)* 2017; 131: 2701-2704 [PMID: 29109303 DOI: 10.1042/CS20170987]

- 9 Manco M. Insulin Resistance and NAFLD: A Dangerous Liaison beyond the Genetics. *Children* (Basel) 2017; 4 [PMID: 28805745 DOI: 10.3390/children4080074]
- 10 Liu J, Wang G, Jia Y, Xu Y. GLP-1 receptor agonists: effects on the progression of non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetes Metab Res Rev* 2015; 31: 329-335 [PMID: 25066109 DOI: 10.1002/dmrr.2580]
- 11 Townsend SA, Newsome PN. Review article: new treatments in non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 46: 494-507 [PMID: 28677333 DOI: 10.1111/apt.14210]
- 12 Lee Y, Hirose H, Ohneda M, Johnson JH, McGarry JD, Unger RH. Beta-cell lipotoxicity in the pathogenesis of non-insulin-dependent diabetes mellitus of obese rats: impairment in adipocyte-beta-cell relationships. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 10878-10882 [PMID: 7971976]
- 13 Marra F, Svegliati-Baroni G. Lipotoxicity and the gut-liver axis in NASH pathogenesis. *J Hepatol* 2018; 68: 280-295 [PMID: 29154964 DOI: 10.1016/j.jhep.2017.11.014]
- 14 Hirsova P, Ibrahim SH, Krishnan A, Verma VK, Bronk SF, Werneburg NW, Charlton MR, Shah VH, Malhi H, Gores GJ. Lipid-Induced Signaling Causes Release of Inflammatory Extracellular Vesicles From Hepatocytes. *Gastroenterology* 2016; 150: 956-967 [PMID: 26764184 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.12.037]
- 15 Hirsova P, Ibrahim SH, Verma VK, Morton LA, Shah VH, LaRusso NF, Gores GJ, Malhi H. Extracellular vesicles in liver pathobiology: Small particles with big impact. *Hepatology* 2016; 64: 2219-2233 [PMID: 27628960 DOI: 10.1002/hep.28814]
- 16 Softic S, Cohen DE, Kahn CR. Role of Dietary Fructose and Hepatic De Novo Lipogenesis in Fatty Liver Disease. *Dig Dis Sci* 2016; 61: 1282-1293 [PMID: 26856717 DOI: 10.1007/s10620-016-4054-0]
- 17 Arab JP, Arrese M, Trauner M. Recent Insights into the Pathogenesis of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Annu Rev Pathol* 2018; 13: 321-350 [PMID: 29414249 DOI: 10.1146/annurev-pathol-020117-043617]
- 18 Goedeke L, Bates J, Vatner DF, Perry RJ, Wang T, Ramirez R, Li L, Ellis MW, Zhang D, Wong KE, Beysen C, Cline GW, Ray AS, Shulman GI. Acetyl-CoA Carboxylase Inhibition Reverses NAFLD and Hepatic Insulin Resistance but Promotes Hypertriglyceridemia in Rodents. *Hepatology* 2018; 68: 2197-2211 [PMID: 29790582 DOI: 10.1002/hep.30097]
- 19 Tilg H, Moschen AR. Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: the multiple parallel hits hypothesis. *Hepatology* 2010; 52: 1836-1846 [PMID: 21038418 DOI: 10.1002/hep.24001]
- 20 Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism* 2016; 65: 1038-1048 [PMID: 26823198 DOI: 10.1016/j.metabol.2015.12.012]
- 21 Yu Y, Cai J, She Z, Li H. Insights into the Epidemiology, Pathogenesis, and Therapeutics of Nonalcoholic Fatty Liver Diseases. *Adv Sci* (Weinh) 2018; 6: 1801585 [PMID: 30828530 DOI: 10.1002/advs.201801585]
- 22 Ratzliff V, Harrison SA, Francque S, Bedossa P, Leher P, Serfaty L, Romero-Gomez M, Boursier J, Abdelmalek M, Caldwell S, Drenth J, Anstee QM, Hum D, Hanf R, Roudot A, Megnien S, Staels B, Sanyal A; GOLDEN-505 Investigator Study Group. Elafibranor, an Agonist of the Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- α and - δ , Induces Resolution of Nonalcoholic Steatohepatitis Without Fibrosis Worsening. *Gastroenterology* 2016; 150: 1147-1159.e5 [PMID: 26874076 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.01.038]
- 23 Luan J, Ju D. Inflammasome: A Double-Edged Sword in Liver Diseases. *Front Immunol* 2018; 9: 2201 [PMID: 30319645 DOI: 10.3389/fimmu.2018.02201]
- 24 Szabo G, Petrasek J. Inflammasome activation and function in liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 12: 387-400 [PMID: 26055245 DOI: 10.1038/nrgastro.2015.94]
- 25 Xiao J, Tipoe GL. Inflammasomes in non-alcoholic fatty liver disease. *Front Biosci* (Landmark Ed) 2016; 21: 683-695 [PMID: 26709799]
- 26 Mridha AR, Wree A, Robertson AAB, Yeh MM, Johnson CD, Van Rooyen DM, Haczeiny F, Teoh NC, Savard C, Ioannou GN, Masters SL, Schroder K, Cooper MA, Feldstein AE, Farrell GC. NLRP3 inflammasome blockade reduces liver inflammation and fibrosis in experimental NASH in mice. *J Hepatol* 2017; 66: 1037-1046 [PMID: 28167322 DOI: 10.1016/j.jhep.2017.01.022]
- 27 Barreyro FJ, Holod S, Finocchietto PV, Camino AM, Aquino JB, Avagnina A, Carreras MC, Poderoso JJ, Gores GJ. The pancaspase inhibitor Emricasan (IDN-6556) decreases liver injury and fibrosis in a murine model of non-alcoholic steatohepatitis. *Liver Int* 2015; 35: 953-966 [PMID: 24750664 DOI: 10.1111/liv.12570]
- 28 Eslam M, Valenti L, Romeo S. Genetics and epigenetics of NAFLD and NASH: Clinical impact. *J Hepatol* 2018; 68: 268-279 [PMID: 29122391 DOI: 10.1016/j.jhep.2017.09.003]
- 29 Seko Y, Yamaguchi K, Itoh Y. The genetic backgrounds in nonalcoholic fatty liver disease. *Clin J Gastroenterol* 2018; 11: 97-102 [PMID: 29492830 DOI: 10.1007/s12328-018-0841-9]
- 30 Bruschi FV, Claudel T, Tardelli M, Caligiuri A, Stulnig TM, Marra F, Trauner M. The PNPLA3 I148M variant modulates the fibrogenic phenotype of human hepatic stellate cells. *Hepatology* 2017; 65: 1875-1890 [PMID: 28073161 DOI: 10.1002/hep.29041]
- 31 BasuRay S, Smagris E, Cohen JC, Hobbs HH. The PNPLA3 variant associated with fatty liver disease (I148M) accumulates on lipid droplets by evading ubiquitylation. *Hepatology* 2017; 66: 1111-1124 [PMID: 28520213 DOI: 10.1002/hep.29273]
- 32 Meroni M, Longo M, Rametta R, Dongiovanni P. Genetic and Epigenetic Modifiers of Alcoholic Liver Disease. *Int J Mol Sci* 2018; 19 [PMID: 30513996 DOI: 10.3390/ijms19123857]
- 33 Kozlitina J, Smagris E, Stender S, Nordestgaard BG, Zhou HH, Tybjaerg-Hansen A, Vogt TF, Hobbs HH, Cohen JC. Exome-wide association study identifies a TM6SF2 variant that confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Genet* 2014; 46: 352-356 [PMID: 24531328 DOI: 10.1038/ng.2901]
- 34 Dongiovanni P, Petta S, Maglio C, Fracanzani AL, Pipitone R, Mozzi E, Motta BM, Kaminska D, Rametta R, Grimaudo S, Pelusi S, Montalcini T, Alisi A, Maggioni M, Kärjä V, Borén J, Kälälä P, Di Marco V, Xing C, Nobili V, Dallapiccola B, Craxi A, Pihlajamäki J, Fargion S, Sjöström L, Carlsson LM, Romeo S, Valenti L. Transmembrane 6 superfamily member 2 gene variant disentangles nonalcoholic steatohepatitis from cardiovascular disease. *Hepatology* 2015; 61: 506-514 [PMID: 25251399 DOI: 10.1002/hep.27490]
- 35 Sulaiman SA, Muhsin NIA, Jamal R. Regulatory Non-coding RNAs Network in Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Front Physiol* 2019; 10: 279 [PMID: 30941061 DOI: 10.3389/fphys.2019.00279]
- 36 Zhou Y, Orešić M, Leivonen M, Gopalacharyulu P, Hyysalo J, Arola J, Verrijken A, Francque S, Van Gaal L, Hyötyläinen T, Yki-Järvinen H. Noninvasive Detection of Nonalcoholic Steatohepatitis Using Clinical Markers and Circulating Levels of Lipids and Metabolites. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14: 1463-1472.e6 [PMID: 27317851 DOI: 10.1016/j.cgh.2016.05.046]
- 37 Adolph TE, Grandt C, Grabherr F, Tilg H. Adipokines and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Multiple Interactions. *Int J Mol Sci* 2017; 18 [PMID: 28758929 DOI: 10.3390/ijms18081649]
- 38 Cimini FA, Barchetta I, Carotti S, Bertocchini L, Baroni MG, Vespasiani-Gentilucci U, Cavallo MG, Morini S. Relationship between adipose tissue dysfunction, vitamin D deficiency and

- the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 3407-3417 [PMID: 28596677 DOI: 10.3748/wjg.v23.i19.3407]
- 39 Divella R, Mazzocca A, Daniele A, Sabbà C, Paradiso A. Obesity, Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Adipocytokines Network in Promotion of Cancer. *Int J Biol Sci* 2019; 15: 610-616 [PMID: 30745847 DOI: 10.7150/ijbs.29599]
 - 40 Polyzos SA, Aronis KN, Kountouras J, Raptis DD, Vasiloglou MF, Mantzoros CS. Circulating leptin in non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* 2016; 59: 30-43 [PMID: 26407715 DOI: 10.1007/s00125-015-3769-3]
 - 41 Polyzos SA, Kountouras J, Mantzoros CS. Leptin in nonalcoholic fatty liver disease: a narrative review. *Metabolism* 2015; 64: 60-78 [PMID: 25456097 DOI: 10.1016/j.metabol.2014.10.012]
 - 42 Gamberi T, Magherini F, Modesti A, Fiaschi T. Adiponectin Signaling Pathways in Liver Diseases. *Biomedicine* 2018; 6 [PMID: 29735928 DOI: 10.3390/biomedicine6020052]
 - 43 Lebensztejn DM, Flisiak-Jackiewicz M, Białokoz-Kalinowska I, Bobrus-Chociej A, Kowalska I. Hepatokines and non-alcoholic fatty liver disease. *Acta Biochim Pol* 2016; 63: 459-467 [PMID: 27262842 DOI: 10.18388/abp.2016_1252]
 - 44 Meex RCR, Watt MJ. Hepatokines: linking nonalcoholic fatty liver disease and insulin resistance. *Nat Rev Endocrinol* 2017; 13: 509-520 [PMID: 28621339 DOI: 10.1038/nrendo.2017.56]
 - 45 Cui Z, Xuan R, Yang Y. Serum fetuin A level is associated with nonalcoholic fatty liver disease in Chinese population. *Oncotarget* 2017; 8: 107149-107156 [PMID: 29291018 DOI: 10.18632/oncotarget.22361]
 - 46 Arab JP, Karpen SJ, Dawson PA, Arrese M, Trauner M. Bile acids and nonalcoholic fatty liver disease: Molecular insights and therapeutic perspectives. *Hepatology* 2017; 65: 350-362 [PMID: 27358174 DOI: 10.1002/hep.28709]
 - 47 Copple BL, Li T. Pharmacology of bile acid receptors: Evolution of bile acids from simple detergents to complex signaling molecules. *Pharmacol Res* 2016; 104: 9-21 [PMID: 26706784 DOI: 10.1016/j.phrs.2015.12.007]
 - 48 Chow MD, Lee YH, Guo GL. The role of bile acids in nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *Mol Aspects Med* 2017; 56: 34-44 [PMID: 28442273 DOI: 10.1016/j.mam.2017.04.004]
 - 49 Xu JY, Li ZP, Zhang L, Ji G. Recent insights into farnesoid X receptor in non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 13493-13500 [PMID: 25309079 DOI: 10.3748/wjg.v20.i37.13493]
 - 50 Lin CH, Kohli R. Bile acid metabolism and signaling: potential therapeutic target for nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Transl Gastroenterol* 2018; 9: 164 [PMID: 29955036 DOI: 10.1038/s41424-018-0034-3]
 - 51 Perino A, Schoonjans K. TGR5 and Immunometabolism: Insights from Physiology and Pharmacology. *Trends Pharmacol Sci* 2015; 36: 847-857 [PMID: 26541439 DOI: 10.1016/j.tips.2015.08.002]
 - 52 Thomas C, Gioiello A, Noriega L, Strehle A, Oury J, Rizzo G, Macchiarulo A, Yamamoto H, Matak C, Pruzanski M, Pellicciari R, Auwerx J, Schoonjans K. TGR5-mediated bile acid sensing controls glucose homeostasis. *Cell Metab* 2009; 10: 167-177 [PMID: 19723493 DOI: 10.1016/j.cmet.2009.08.001]
 - 53 Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Sanyal AJ, Lavine JE, Van Natta ML, Abdelmalek MF, Chalasani N, Dasarathy S, Diehl AM, Hameed B, Kowdley KV, McCullough A, Terrault N, Clark JM, Tonascia J, Brunt EM, Kleiner DE, Doo E; NASH Clinical Research Network. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015; 385: 956-965 [PMID: 25468160 DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61933-4]
 - 54 Jadhav K, Xu Y, Xu Y, Li Y, Xu J, Zhu Y, Adorini L, Lee YK, Kasumov T, Yin L, Zhang Y. Reversal of metabolic disorders by pharmacological activation of bile acid receptors TGR5 and FXR. *Mol Metab* 2018; 9: 131-140 [PMID: 29361497 DOI: 10.1016/j.molmet.2018.01.005]
 - 55 Bashiardes S, Shapiro H, Rozin S, Shibolet O, Elinav E. Non-alcoholic fatty liver and the gut microbiota. *Mol Metab* 2016; 5: 782-794 [PMID: 27617201 DOI: 10.1016/j.molmet.2016.06.003]
 - 56 Safari Z, Gérard P. The links between the gut microbiome and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Cell Mol Life Sci* 2019; 76: 1541-1558 [PMID: 30683985 DOI: 10.1007/s00018-019-03011-w]
 - 57 Wahlström A, Sayin SI, Marschall HU, Bäckhed F. Intestinal Crosstalk between Bile Acids and Microbiota and Its Impact on Host Metabolism. *Cell Metab* 2016; 24: 41-50 [PMID: 27320064 DOI: 10.1016/j.cmet.2016.05.005]
 - 58 Rotman Y, Sanyal AJ. Current and upcoming pharmacotherapy for non-alcoholic fatty liver disease. *Gut* 2017; 66: 180-190 [PMID: 27646933 DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312431]
 - 59 Gao X, Zhu Y, Wen Y, Liu G, Wan C. Efficacy of probiotics in non-alcoholic fatty liver disease in adult and children: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Hepatol Res* 2016; 46: 1226-1233 [PMID: 26866817 DOI: 10.1111/hepr.12671]
 - 60 Wong VW, Won GL, Chim AM, Chu WC, Yeung DK, Li KC, Chan HL. Treatment of nonalcoholic steatohepatitis with probiotics. A proof-of-concept study. *Ann Hepatol* 2013; 12: 256-262 [PMID: 23396737]
 - 61 Yilmaz Y. Review article: is non-alcoholic fatty liver disease a spectrum, or are steatosis and non-alcoholic steatohepatitis distinct conditions? *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36: 815-823 [PMID: 22966992 DOI: 10.1111/apt.12046]
 - 62 Friedman SL, Neuschwander-Tetri BA, Rinella M, Sanyal AJ. Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies. *Nat Med* 2018; 24: 908-922 [PMID: 29967350 DOI: 10.1038/s41591-018-0104-9]

编辑: 崔丽君 电编: 刘继红





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8242
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<https://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

